

Sprawozdania • Reports

Sprawozdanie z VIII Międzynarodowej Konferencji „Uzupełniające leczenie wczesnego raka piersi”

Tradycja odbywających się w szwajcarskiej miejscowości St. Gallen konferencji poświęconych uzupełniającemu leczeniu wczesnych postaci raka piersi datuje się od 1978 roku. Spotkania, pierwotnie organizowane co 3 lata, obecnie – ze względu na szybki postęp w onkologii, odbywają się co 2 lata, na zmianę z Europejską Konferencją Raka Piersi. Tegoroczna konferencja w St. Gallen odbyła się w dniach 12-15 marca 2003 r. O tym, jak wielkie jest zainteresowanie tą tematyką, świadczy stale wzrastająca liczba uczestników konferencji, która w tym roku przekroczyła 3000. Na jej program składało się 9 sesji tematycznych, obejmujących wszystkie aspekty związane z profilaktyką, rozpoznawaniem i leczeniem wczesnego raka piersi, a także sesje plakatowe i satelitarne.

Zmiana paradygmatu leczenia raka piersi, jaka dokonała się w ciągu ostatnich lat, była przedmiotem wykładów dwu nestorów światowej onkologii: U. Veronesiego z Mediolanu oraz B. Fishera z Pittsburga. Podkreślono w nich, że obecnie w raku piersi istnieje tendencja do stosowania coraz bardziej oszczędzającego leczenia, które pozwoli uzyskać zamierzony efekt terapeutyczny przy jak najlepszej jakości życia. Ta zmiana koncepcji przede wszystkim dotyczy leczenia miejscowego; amputacja piersi coraz częściej zastępowana jest leczeniem oszczędzającym, standardowa limfadenektomia pachowa – biopsją węzła wartowniczego, trwają próby zmniejszania obszaru napromieniania piersi po oszczędzającym zabiegu. W leczeniu systemowym odchodzi się od wysokodawkowej chemioterapii na rzecz leczenia mniej agresywnego, ale dobieranego indywidualnie. Hormonoterapia, będąca najstarszą formą leczenia systemowego, przeżywa obecnie renesans, a jej wybór dokonywany jest na podstawie coraz lepiej określonych indywidualnych wskazań. Aczkolwiek nadal jedynym, powszechnie uznanym, czynnikiem predykcyjnym pozostają receptory steroidowe, pojawiają się doniesienia wskazujące na rolę ich koaktywatorów oraz ekspresji onkogenu HER [1]. Niezależnie od tego, w ostatnich latach jednoznacznie wykazano, że nawet słaba ekspresja receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych związana jest z korzyścią z leczenia hormonalnego, zatem guzy te powinny być zaszeregowane do receptoro-dodatnich [2]. Równocześnie podkreśla się, że konieczna jest standaryzacja badań immunohistochemicznych i posługiwanie się ilościowymi metodami ich oceny. Zewnętrzna kontrola jakości, obejmująca wiele pracowni Europy, wykazała zgodność wyników jedynie w 30% badań. Postuluje się, aby ocenę receptorów w raku piersi przeprowadzać wyłącznie w dużych pracowniach, wykonu-

jących co najmniej 250 badań rocznie [3]. Pozostałe czynniki, takie jak ekspresja receptorów HER, obecność cykliny E (4), uPA-PAI-1 (5), markery proliferacji i interakcje zachodzące pomiędzy nimi [6] są bardzo obiecujące, ale wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach. Dotychczas ustalone stopnie zaawansowania klinicznego są modyfikowane przez nowoczesne techniki diagnostyczne, m. in. badanie węzła wartowniczego, czy immunohistochemiczną ocenę obecności komórek nowotworowych w węzłach chłonnych, szpiku i krwi obwodowej [7]. Znalazło to odzwierciedlenie w nowej klasyfikacji TNM, zaproponowanej przez AJCC [8]. Budzi ona jednak pewne wątpliwości, bowiem nie wiadomo, czy na jej podstawie chore będą właściwie kwalifikowane do odpowiednich grup ryzyka. Prawdopodobnie potwierdzenie i upowszechnienie badań mikromacierzy DNA (*DNA microarray assays*) umożliwi w przyszłości identyfikację chorych wymagających określonego leczenia uzupełniającego. Wyniki pierwszych badań dotyczących tego zagadnienia są bardzo zachęcające [9].

Na obserwowane w ostatniej dekadzie obniżenie umieralności z powodu raka piersi składa się wiele przyczyn, w tym prawdopodobnie prowadzone w wielu krajach, zakrojone na szeroką skalę, badania przesiewowe. Przedstawione przez T. Powlesa wyniki analizy 7 badań, obejmujących 500.000 kobiet uczestniczących w badaniach przesiewowych, wskazują na zmniejszenie umieralności z powodu raka piersi o 20-30% w grupie kobiet powyżej 50 r. ż. [10]. Jednocześnie podkreślono, że w prowadzonym w Royal Marsden Hospital i obejmującym 2496 kobiet badaniu, dotyczącym profilaktycznego stosowania tamoksyfenu, w ponad 10-letnim okresie obserwacji, przeprowadzono łącznie 44.000 wizyt lekarskich oraz 20.000 mammografii i wykryto 151 przypadki raka, w tym w 70% bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych [10]. Niewątpliwie istnieje ogromna potrzeba określenia stopnia ryzyka zachorowania na raka piersi i wyłonienia grupy kobiet odnoszących największe korzyści z udziału w badaniach przesiewowych.

Podobnie jak na poprzedniej konferencji, programowy wykład dotyczący leczenia przedinwazyjnego raka przewodowego (DCIS) wygłosił M. J. Silverstein z Los Angeles. Podkreślił on, że jest to obecnie najszybciej powiększająca się grupa chorych w całej „rodzinie” nowotworów piersi. W większości przypadków DCIS guz nie jest wyczuwalny w badaniu palpacyjnym i jest wykrywany jedynie mammograficznie. W wyborze odpowiedniego leczenia nadal stosowany jest zmodyfikowany Indeks Pro-

gnostyczny Van Nuys (VNPI), który szczegółowo przedstawiono w sprawozdaniu z poprzedniej konferencji w St. Gallen [11]. W ostatnich latach wykazano wyraźną zależność pomiędzy wartością VNPI, a niektórymi markerami tkankowymi. Im wyższa jest wartość VNPI, tym większe jest prawdopodobieństwo ekspresji HER2, p53, liczby komórek w fazie S i braku receptorów steroidowych [12]. W aktualizowanym w 2001 roku badaniu NSABP B17, ponad 800 kobiet z rozpoznaniem DCIS poddano chirurgicznemu usunięciu zmiany z odpowiednimi marginesami, a następnie przydzielano losowo do ścisłej obserwacji lub do uzupełniającego napromienienia [13]. W 12-letnim okresie obserwacji odsetek raków inwazyjnych, które rozwinęły się w leczonej piersi, był dwukrotnie wyższy w grupie chorych nienapromienianych (odpowiednio 32% i 12%), ale nie miało to żadnego wpływu na czas całkowitego przeżycia [13]. Nie ma jednoznacznej opinii dotyczącej roli tamoksyfenu w uzupełniającym leczeniu DCIS. Opublikowane w 2002 roku badanie brytyjskie nie potwierdziło pozytywnych wyników badania NSABP B-24 [14], w którym wykazano zmniejszenie ryzyka rozwoju raka inwazyjnego w grupie chorych otrzymujących tamoksyfen.

Maksymalne ograniczenie zasięgu leczenia operacyjnego wczesnego raka piersi, przy zachowaniu optymalnego efektu terapeutycznego, jest jednym z głównych kierunków badań klinicznych w tym nowotworze. Zaakceptowano możliwość zastąpienia limfadenektomii pachowej biopsją węzła wartowniczego (SNB) u chorych bez klinicznych cech przerzutów do węzłów chłonnych pod warunkiem, że zabieg ten będzie wykonywany jedynie w ośrodkach o odpowiednim przygotowaniu i doświadczeniu. Oprócz klinicznej cechy N(+), przeciwwskazaniami do tej procedury są wieloogniskowość zmian, duża średnica guza, przebyta chemioterapia indukcyjna i lokalizacja ogniska pierwotnego w ogonie Spence'a. SNB może być również wykonywana w celu oceny stanu węzłów zamostkowych, ale wartość kliniczna tej metody nie jest jeszcze znana i ma ona nadal charakter doświadczalny.

W ciągu ostatnich dwóch lat nie zmieniły się zalecenia dotyczące wskazań do uzupełniającej radioterapii po amputacji piersi. Pomimo wyników badań wskazujących, że największe względne korzyści, mierzone poprawą całkowitego czasu przeżycia, mogą dotyczyć chorych z przerzutami do nie więcej niż trzech pachowych węzłów chłonnych, standardowym wskazaniem do tej formy leczenia pozostaje cecha T3 i/lub co najmniej cztery zajęte przerzutami węzły chłonne. Wyniki badania EORTC opublikowanego w 2001 roku wskazują, że u kobiet powyżej 50 r.ż., leczonych w sposób oszczędzający, dodatkowe napromienianie na łożę po doszczętnie usuniętym guzie (*boost*) nie ma istotnego wpływu na wyniki leczenia, natomiast pominięcie *boostu* u kobiet młodszych zwiększa ryzyko wznowy [15].

Korzyści związane z zastosowaniem uzupełniającej radioterapii są niezależne od stosowanego leczenia systemowego, co zostało potwierdzone najnowszymi wynikami

badania Danish Breast Cancer Group (DBCG) [16]. Uważa się, że ze względu na zwiększone ryzyko złośliwienia płuc, tamoksyfen nie powinien być stosowany równocześnie z napromienianiem.

Kilka prac przedstawianych na konferencji dotyczyło różnych technik częściowego napromieniania piersi po oszczędzających zabiegach. Największe badanie pochodziło z Europejskiego Instytutu Onkologii i Uniwersytetu w Mediolanie. Do leczenia kwalifikowano chore powyżej 48 r.ż., u których średnica guza nie przekraczała 2,5 cm. Po przeprowadzeniu kwadrantektomii i SNB, chore te były losowo przydzielane do standardowego napromieniania na pierś i łożę guza lub do śródoperacyjnego napromieniania wyłącznie łoża guza dawką 21 Gy (elektrony generowane z przenośnego przyspieszacza liniowego). Brak wyników odległych, podobnie jak w odniesieniu do innych przedstawionych technik częściowej radioterapii piersi, sprawia, że doniesienia te traktowane były jako bardzo wstępne.

Nie ma wątpliwości, że u chorych przed menopauzą, z guzem zawierającym dodatnie receptory estrogenowe i/lub progesteronowe, korzystne jest stosowanie uzupełniającej hormonoterapii, zarówno kastracji, jak i tamoksyfenu – oddzielnie lub w połączeniu. Korzystne wydaje się także sekwencyjne stosowanie leczenia hormonalnego i chemicznego. Wyniki badań opublikowanych w ostatnich dwóch latach wskazują, że w tej grupie kobiet supresja jajników, stosowana jako jedyna metoda lub w skojarzeniu z tamoksyfenem, jest co najmniej tak samo skuteczna, jak uzupełniająca chemioterapia z udziałem schematu CMF [17]. Nie ma jeszcze jednoznacznych danych dotyczących efektu kastracji, przeprowadzonej po ukończeniu chemioterapii. W większości badań porównujących kastrację z chemioterapią, w ramieniu kontrolnym stosowano schemat CMF, który u chorych ze szczególnie niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi wydaje się być obecnie leczeniem suboptymalnym. Ponownie podkreślono, że przebieg raka piersi u kobiet w wieku poniżej 35 lat jest wyjątkowo niekorzystny i chore te niewątpliwie wymagają skojarzonego leczenia systemowego. W grupie chorych z dodatnimi receptorami steroidowymi lepsze wyniki osiąga się, jeśli pod wpływem chemioterapii występuje amenoreja [18]. Z kolei leczenie wyłącznie tamoksyfenem chorych w wieku powyżej 65 lat, o dodatnich receptorach, pozwala uzyskać dwukrotnie wyższą skuteczność, niż przy zastosowaniu jedynie chemioterapii [19].

Pomimo bardzo zachęcających wyników badania ATAC, w którym leczenie uzupełniające anastrozolem związane było z wydłużeniem czasu do nawrotu, w porównaniu do leczenia tamoksyfenem, ten ostatni nadal pozostaje standardem w hormonalnym leczeniu uzupełniającym. Zalecenia te wynikają ze zbyt krótkiego okresu obserwacji i braku potwierdzenia wyników w innym badaniu randomizowanym, porównującym te preparaty. Ponadto zwrócono uwagę, że w badaniu ATAC, w podgrupie chorych, które dodatkowo otrzymały pooperacyjną radioterapię, skuteczność anastrozolu była zdecydowanie mniejsza, w porównaniu z tamoksyfenem. W St. Gallen

uzgodniono, że anastrozol w leczeniu uzupełniającym może być stosowany jedynie w przypadku nietolerancji tamoksyfenu lub uznanych przeciwwskazań do jego stosowania.

Wyniki retrospektywnych badań, porównujących tamoksyfen z letrozolem i anastrozolem, sugerują, że inhibitory aromatazy mogą być skuteczniejsze u tych chorych z dodatnimi receptorami steroidowym, u których dodatkowo występuje nadekspresja receptora HER2 [20, 21]. Doniesienia te wymagają jednak potwierdzenia w badaniach prospektywnych.

Postęp w dziedzinie chemioterapii jako element skojarzonego leczenia wczesnego raka piersi był w ostatnich dwóch latach niewielki. Nadal otwarte pozostają pytania dotyczące optymalnego schematu chemioterapii, czasu jej trwania oraz określenia grupy chorych, w której można z niej zrezygnować. Zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami i ustaleniami poprzedniej konferencji w St. Gallen, także w tym roku potwierdzono, że 6 kursów chemioterapii CMF jest porównywalne z 4 kursami AC. Można przypuszczać, że podanie 6 kursów chemioterapii zawierającej antracykliny pozwoli uzyskać lepsze wyniki, szczególnie u chorych z cechą N(+). Potwierdzeniem tej hipotezy mogą być wyniki badania CCTG (*Canada Clinical Trial Group*), w którym chore z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych otrzymywały uzupełniającą chemioterapię z udziałem CMF lub CEF. Udział przeżyć wolnych od wznowy w grupie chorych z 1-3 przerzutami do pachowych węzłów chłonnych wynosił w obu grupach odpowiednio 56 i 69%. Różnica ta była jeszcze wyraźniejsza w grupie o większej liczbie zajętych przerzutami węzłów, szczególnie u chorych z ujemnymi receptorami steroidowymi. Według M. Piccart z Brukseli, decyzja dotycząca wyboru schematu leczenia pomiędzy CMF a schematem opartym na antracyklinach powinna uwzględniać przewidywane wydłużenie czasu przeżycia, ale także ryzyko polekowej niewydolności serca, związanej ze stosowaniem antracyklin (ocenianego obecnie na ok. 1%). Wyniki kilku retrospektywnych badań wskazują, że nadekspresja lub amplifikacja HER2 może być związana z gorszymi wynikami leczenia schematem CMF, ale jest jeszcze za wcześnie, żeby na tej podstawie dokonywać wyboru schematu leczenia. Wydaje się, że rzeczywistym czynnikiem predykcyjnym będzie w tej grupie chorych ocena amplifikacji topoizomerazy IIa a nie HER2; badania dotyczące tego zagadnienia są w toku [22].

Pomimo obiecujących wyników badania BCIRG (*Breast Cancer Intl Research Group*), porównującego schematy FAC i T (docetaksel) AC (23) oraz badania *Intergroup* z udziałem paklitakselu [24], nie zaaprobowano jeszcze taksanów jako standardowego leczenia uzupełniającego raka piersi, ponieważ wiele badań klinicznych obejmujących łącznie ponad 20.000 kobiet jest jeszcze w toku.

Bardzo interesujące wydaje się badanie CALG (*Cancer and Leukemia Group*)), w którym wykazano, że u chorych otrzymujących tę samą całkowitą dawkę cytostatyków w rytmie co 2-tygodnie (tzw. „*dose-dense*”) wyniki leczenia zarówno w odniesieniu do przeżyć wolnych od wznowy,

jak i przeżyć całkowitych są lepsze niż przy zastosowaniu tych samych dawek leków w schemacie 3-tygodniowym [25].

Wydaje się, że rozwiązany został ostatecznie problem dotyczący optymalnego kojarzenia (równoczesne czy sekwencyjne) chemioterapii i tamoksyfenu. Opublikowane w 2002 r. randomizowane badanie *Intergroup 0100* wykazało wyższość leczenia sekwencyjnego (tamoksyfen po zakończeniu chemioterapii) w grupie chorych po menopauzie, z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych i dodatnimi receptorami steroidowymi, i ta forma leczenia została uznana za postępowanie standardowe [26].

Kulminacją i budzącą największe zainteresowanie uczestników jest zawsze w St. Gallen końcowa sesja, podczas której odbywa się publiczna dyskusja grupy zaproszonych ekspertów w celu uzgodnienia wspólnego stanowiska (*consensusu*), dotyczącego leczenia wczesnego raka piersi. W tym roku dyskusji przewodniczyli A. Goldhirsch i W.C. Wood, a udział wzięli następujący naukowcy i klinicyści: K.S. Albain, H. Bartelink, J. Bergh, M. Castiglione, A.S. Coates, A. Costa, J. Cuzick, N. Davidson, R.D. Gelber, J. Glick, A. Howell, R. Jakesz, J. Jassem, J. Ingle, M. Kaufmann, M. Morrow, H.T. Mouridsen, M. Namer, M. Piccart, T. Powles, K. Pritchard, B. Thurlimann, G. Viale. Niestety, ta zazwyczaj bardzo interesująca i konkretna dyskusja, w tym roku nie została najlepiej przygotowana, przez co była nieco chaotyczna. W efekcie, ku rozczarowaniu zgromadzonych, nie udało się sformułować ostatecznych wniosków.

W roboczej wersji uzgodnień nieznacznie zmodyfikowano kategorie ryzyka w odniesieniu do grupy chorych z cechą N(-). Do grupy określonej jako ryzyko minimalne (*minimal risk*) zalicza się jedynie chore o dodatnich receptorach estrogenowych i/lub progesteronowych, w wieku powyżej 35 lat, z wysoko zróżnicowanym guzem (G1), o średnicy do 2,0 cm. Ujemne receptory estrogenowe i progesteronowe, niezależnie od innych cech guza lub wieku chorej, kwalifikują ją do grupy średniego ryzyka (*average risk*).

Propozycje leczenia w zależności od stopnia ryzyka przedstawiono w Tabeli I.

Niezależnie od pewnego niedosytu związanego z końcową sesją, tegoroczna konferencja, podobnie jak poprzednie, była wartościowym podsumowaniem najważniejszych osiągnięć w zakresie biologii i kliniki wczesnego raka piersi. Można się spodziewać, że następna konferencja w roku 2005 w większym stopniu uwzględni wyniki najnowszych badań, odnoszących efekty leczenia do indywidualnych cech guza (tzw. *translational research*). Wydaje się, że w wyniku opracowania bardziej precyzyjnych wskaźników rokowniczych, odwrócone zostaną dotychczasowe tendencje rozszerzania wskazań do systemowego leczenia uzupełniającego. Już obecnie wiele danych wskazuje, że u znacznej części chorych rezygnacja z tej formy leczenia nie zwiększa ryzyka niepowodzenia. Weryfikacja tych obserwacji w badaniach prospektywnych może zasadniczo zmienić taktykę leczenia raka piersi w najbliższych latach.

Tab. I. Wskazania do leczenia uzupełniającego

| Grupa ryzyka | Leczenie | | | |
|------------------------|---|---|--------------------------|---------------|
| | Receptory steroidowe (+) | | Receptory steroidowe (-) | |
| | Przed menopauzą | Po menopauzie | Przed menopauzą | Po menopauzie |
| N(-), ryzyko minimalne | TAM lub nic | TAM lub nic | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| N(-), ryzyko średnie | Analogi LHRH lub ablacja jajników + TAM ¹ (+/- Cht ²), lub Cht ² i TAM ¹ (+/-analogi LHRH lub ablacja jajników) lub TAM, lub analogi LHRH lub ablacja jajników | TAM lub Cht ² i TAM ¹ | Cht | Cht |
| N(+) | Cht i TAM ¹ (+/-analogi LHRH lub ablacja jajników) lub analogi LHRH lub ablacja jajników + TAM ¹ (+/- Cht ²) | Cht ² i TAM ¹ lub TAM | Cht | Cht |

Objaśnienia:

TAM – tamoksyfen, Cht – chemioterapia

¹ Leczenie TAM powinno być rozpoczęte po zakończeniu Cht

² Rozważając dołączenie Cht do TAM należy wziąć pod uwagę przewidywany stopień odpowiedzi na hormonoterapię, względnie niskie ryzyko, wiek, efekt toksyczny leczenia, preferencje chorej

Dr n. med. Marzena Welnicka-Jaskiewicz

Prof. dr hab. med. Jacek Jassem

Klinika Onkologii i Radioterapii AM

ul. Dębinki 7

80-211 Gdańsk

Piśmiennictwo

- Osborne CK, Bardou V, Hopp TA i wsp. Role of the estrogen receptor co-activator AIB1 (SRC-3) and HER2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer. *J Natl Cancer Inst Cancer Spectrum* 2003; 95: 353-61.
- Colleoni M, Gelber R, Coates AS i wsp. Influence of endocrine-related factors on response to perioperative chemotherapy for patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2001 19: 4141-9.
- Viale G. Histopathology of primary breast cancer 2003. *The Breast* 2003; 12: (Suppl 1): S4 (abstr): S8.
- Keyomarsi K, Tucker SL, Buchholtz TA i wsp. Cyclin E and survival in patients with breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1566-76.
- Look MP, van Putten WL, Duffy MJ i wsp. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 116-28.
- Hayes DF. Markers of increased risk for failure of adjuvant therapies. *The Breast* 2003; 12: (Suppl 1) S14 (abstr): 37.
- Braun S, Pantel K, Muller P i wsp. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, III breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 525-33.
- Singleary SE, Allred C, Ashley P i wsp. revision of the American Joint Committee on cancer Staging System for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3628-36.
- van De Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ i wsp. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 19:347: 1999-2009.
- Powles TJ, Eeles R, Ashley S i wsp.: Interim analysis of breast cancer in the Royal Marsden Hospital Tamoxifen randomized prevention trial. *Lancet* 1998; 352: 98-101.
- Welnicka-Jaskiewicz M, Senkus-Konefka E, Karnicka-Młodkowska H. Sprawozdanie z Siódmej Międzynarodowej Konferencji: „Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer” w St. Gallen, 21-24 lutego 2001. *Nowotwory* 2001; 51: 196-8.
- Silverstein MJ. The USC/Van Nuys Prognostic Index. W: Silverstein MJ (ed.) *Ductal Carcinoma in Situ of the Breast*. II wyd. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins.; 2002, 459-473.
- Fisher B, Land S, Mamounas E i wsp. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: An update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *Sem Oncol* 2001; 28: 400-18.
- Bryant J, Land S, Allred C i wsp. DCIS: NSABP evidence from randomized trials. *The Breast* 2003; 12: (Suppl): S9, (abstr): S24.
- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P i wsp. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345: 1378-87.
- Overgaard M, Jensen M-B, Overgaard J i wsp. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1641-8.
- Jonat W, Kaufman M, Sauerbrei W i wsp. Goserelin vs cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4628-35.
- Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M i wsp.. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 355: 1869-1874, 2000
- Muss HB: Adjuvant therapy for elderly women. *The Breast* 2003; 12 (Suppl): S14, (abstr): S38.
- Ellis MJ, Coop A, Singh B i wsp. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1 and/or ErbB-2 estrogen receptor- positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3808-16.
- Dixon JM, Jackson J, Hills M i wsp. Anastrozole demonstrates clinical and biological effectiveness in erbB2 ER positive breast cancers. *Proc San Antonio Breast Cancer Symposium*, 2002 (abstr 263).
- M. Piccart: The best use of chemotherapy in the adjuvant setting. *The Breast* 2003; 12 (Suppl): S12, (abstr): S33.
- Nabholtz JM, Pienkowski T, Mackey J i wsp. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node-positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21÷ (abstr 141).
- Henderson IC, Berry DA, Demetri GD i wsp. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 976-83.
- Citron ML, Berry DA, Cirincione C i in.: Randomized trial of dose-dense vs conventionally scheduled and sequential vs concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431-39.
- Albain KS, Green SJ, Ravdin PM i wsp. w imieniu SWOG, ECOG, CALGB, NCCTG i NCIC-CTG. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: Initial results from Intergroup trial 0100 (SWOG-8814). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 37a.

Sprawozdanie z Pierwszego Międzynarodowego Kongresu Radioterapii Dziecięcej

W dniach 18-20 czerwca b.r. w Lyonie odbył się Pierwszy Międzynarodowy Kongres Radioterapii Dziecięcej. Początkowo organizatorzy przewidywali, że liczba uczestników nie przekroczy 80 osób. Jednak 160 zgłoszeń udziału specjalistów radioterapii, zainteresowanych problemami radioterapii dziecięcej, potwierdziło konieczność dalszego organizowania tego typu spotkań. Uwidoczniło, jak ważną staje się radioterapia dziecięca. Odrębność typów histologicznych nowotworów występujących u dzieci w porównaniu do pacjentów dorosłych, nie ukończony rozwój organizmu dziecka oraz skojarzenie leczenia radioterapią z programami wielolekowej chemioterapii coraz bardziej przyczynia się do wyodrębnienia radioterapii dziecięcej jako podspecjalizacji. Trzy dni poświęcone były w całości od godzin rannych do wieczornych wykładom i doniesieniom własnym, niestety nie dały możliwości omówienia wszystkich nowotworów wieku dziecięcego. Wśród wykładowców znaleźli się znani autorzy podręczników radioterapii dziecięcej, tacy jak: prof. G. D'Angio, S. Donaldson, E. Halperin, N. Tarbell, C. Freeman, J. M. Dubouset. Pierwszy dzień kongresu w całości poświęcono omówieniu nowotworów OUN. Sesja przedpołudniowa objęła techniczne i kliniczne aspekty leczenia rdzeniaka płodowego mózdzku. W swoim wykładzie C. Freeman z Montrealu przedstawiła wyniki 3-letnich przeżyć bezobjawowych dla pacjentów leczonych w USA, od początku lat 90. Dla grupy standardowego ryzyka wynoszą one powyżej 80%, a dla wysokiego 70%. Obecnie, celem zmniejszenia powikłań radioterapii, prowadzone są badania z obniżeniem dawki radioterapii na cały OUN u pacjentów z grupy tzw. standardowego ryzyka, do 24Gy i utrzymaniem dawki 55,8 Gy na łóżę guza. Także radioterapia hiperfrakcjonowana w obu grupach ryzyka jest przedmiotem aktualnie prowadzonych badań klinicznych. Prof. Freeman zwróciła uwagę na nowe możliwości planowania przy pomocy CT-MRI, oraz na zastosowanie radioterapii z intensywną modulacją dawki, która szczególnie u dzieci powinna znaleźć duże zastosowanie. Drugi wykład V. Bernier z Francji poświęcono technicznemu aspektowi leczenia, jak ułożenie, unieruchomienie, planowanie radioterapii osi mózgowo-rdzeniowej. Zwrócono uwagę na możliwości zebrania własnych doświadczeń – konieczne jest leczenie wystarczająco licznych grup pacjentów. C. Kalifa przedstawiła wagę problemów rozwoju psychicznego dzieci leczonych z powodu nowotworów OUN. Wpływ na rozwój powikłań ma wiek, teren napromieniany, np. objęcie spoidła wielkiego, oraz interakcja leków (metotreksat, cisplatyne, thiothepa). Podkreślono konieczność opracowania i wprowadzenia nowej skali jakości życia dla tych pacjentów. W sesji poświęconej doniesieniom własnym szczególną uwagę zwróciła praca Artura Olcha z USA, stanowiąca doniesienie Children's Oncology Group. Wiadomo, że zastosowanie dawki 55 Gy na tylny dół czaszki wiąże się z zwiększeniem skuteczności leczenia. Standar-

dowo stosuje się technikę 2 pól przeciwnych. Niestety leczenie to powoduje powikłania w postaci zaburzenia funkcji przysadki oraz narządu słuchu. Aby jak najbardziej zminimalizować efekty uboczne leczenia, w prowadzonym obecnie przez COG randomizowanym badaniu klinicznym „boost” jest ograniczony do obszaru guza sprzed operacji, z 1.5 cm marginesem. Zastosowanie techniki wielu niekoplanarnych wiązek, z intensywną modulacją dawki, pozwala na znaczną ochronę obszaru płatów skroniowych i ucha wewnętrznego. W sesji tej przedstawiona została także praca z Polski. Dr M. Pamucka omówiła efekty uboczne radioterapii u 342 dzieci, leczonych przez nią na przestrzeni lat 1983-2000.

Sesję popołudniową poświęcono wewnątrzczaszkowym guzom zarodkowym. D. Kortmann przedstawił analizę wyników 12 retrospektywnych i prospektywnych badań klinicznych, obejmujących 224 pacjentów z guzami zarodkowymi, z wyłączeniem czystych postaci rozrodczaka. Za pomocą skojarzonej radio i chemioterapii udaje się uzyskać około 70% 5-letnich przeżyć całkowitych, natomiast próby zaniechania radioterapii wiązały się z wysokim (60%) odsetkiem nawrotów. Dawka zastosowana w obrębie ogniska pierwotnego nie powinna być niższa niż 50 Gy. Napromienianie całego OUN jest standardem w przypadku rozsiewu tych nowotworów do kanału kręgowego. W wykładzie poświęconym czystym postaciom *germinoma* C. Alapetite przedstawiła nowe badania kliniczne, w których w skojarzeniu z intensywną chemioterapią ograniczono obszar radioterapii. Jednak jak podkreśliła, w opublikowanych już wynikach badań z zastosowaniem pochodnych platyny i ograniczeniem obszaru radioterapii do łoży guza, pojawiały się nawroty w układzie komorowym. Obecnie postuluje się napromienianie całego układu komorowego (24 Gy), z następowym ograniczeniem terenu napromieniania do ogniska pierwotnego (40 Gy).

W drugim dniu konferencji przedstawiono problemy dotyczące leczenia glejaków mózgu. W sesji dotyczącej leczenia glejaków łagodnych u dzieci szczególną uwagę zwrócono na nowe techniki radioterapii, z zastosowaniem intensywnej modulacji dawki. W złośliwych glejakach stosuje się wyższe dawki (60 Gy) na ograniczony teren. R. Taylor przedstawił najnowsze randomizowane badania kliniczne zastosowania radioterapii hiperfrakcjonowanej oraz eskalacji dawki do 59,4 Gy w leczeniu wyściółczaka u dzieci, co pozwoliło na uzyskanie poprawy przeżycia bez nawrotu do 80%. Bardzo ciekawy okazał się również wykład N. Tarbell na temat zastosowania prototypów w leczeniu nowotworów mózgu u dzieci.

Sesja popołudniowa poświęcona była wytycznym najnowszego badania nerczaka płodowego SIOP 2001, w którym uczestniczy również Polska.

Ostatni dzień konferencji w całości został poświęcony leczeniu mięsaka Ewinga. Omówiono rolę chirurgii, najnowsze programy chemioterapii, a znaczną część

sesji wypełniła radioterapia. Przedstawiono zalecane obecnie wielkości dawek oraz terenu napromieniania z ochroną w miarę możliwości stawów i przynasad. Zwrócono uwagę na nowe możliwości, jakie daje radioterapia konformalna oraz zastosowanie intensywnej modulacji dawki w celu ochrony tkanek zdrowych. Podkreślono, że zastosowanie radioterapii śródoperacyjnej może okazać się skutecznym sposobem podwyższenia dawki w terenie guza. W swoim wykładzie S. Donaldson wspomniała o możliwości leczenia protonami, szczególnie nowotworów zlokalizowanych w okolicy przykręgosłupowej.

W doniesieniach, prezentowanych w formie plakatów, dominowały zagadnienia dotyczące nowotworów OUN, a jakość przedstawianych tu prac była bardzo wysoka. Polskę reprezentowała praca A. Skowrońskiej-Gardas i zespołu z Centrum Onkologii w Warszawie.

W czasie konferencji uczestniczyliśmy również w spotkaniu Grupy Radioterapeutów w Europejskim Programie Neuroblastoma, w którym bierzemy udział.

W sumie konferencję uważamy za bardzo udaną, cieszyła duża liczba uczestników, żywo zainteresowanych problemami radioterapii nowotworów u dzieci. Dodatkowych przyjemności dostarczało zwiedzanie Lyonu, a widok z bazyliki Fouvriere należy do wyjątkowych.

Dr. med. Elżbieta Korab-Chrzanowska

Pracownia Radioterapii
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy
w Krakowie

Doc. dr. hab. med. Anna Skowrońska-Gardas

Zakład Radioterapii
Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie
w Warszawie